

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1951-1952 — N° ~~29~~ 28

Recherches sur la transmission au lapin des virus du complexe "Maladie de Carre"

THESE

PRESENTÉE A LA
FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 26 Mars 1952
pour obtenir le grade de Docteur-Vétérinaire

PAR

Louis TOUCAS

Né le 28 Août 1926, à VALDEBLORE (Alpes-Maritimes)



IMPRIMERIE GÉNÉRALE LYONNAISE
32 Cours Gambetta - LYON

1952

Recherches sur la transmission au lapin
des virus du complexe
" Maladie de Carre "



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1951-1952 — N° 29 28

Recherches
sur la transmission au lapin
des virus du complexe
"Maladie de Carre"

THESE

PRESENTÉE A LA

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 26 Mars 1952

pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

par

Louis TOUCAS

Né le 28 Août 1926, à VALDEBLORE (Alpes-Maritimes)



IMPRIMERIE GENERALE LYONNAISE

11, Cours Gambetta - LYON

1952

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur M. JUNG,
Professeurs honoraires BASSET.
DOUVILLE,

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie	M. TAPERNOUX.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie	M. TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médi- cale	M. JUNG
Histologie et Embryologie, Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	M. LUCAM.
Parasitologie et maladies parasitaires, Zoologie appli- quée : Botanique, Clinique des maladies parasi- itaires.	M. X..
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Fer- rure, Séméiologie, Clinique chirurgicale	M. COLLET.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, Séméiologie et propédeutique, Jurisprudence vété- rinaire, Médecine légale, Clinique médicale	M. BRION.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladie des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Médecine opératoire, Obstétrique, Cliniques spéciales	M. CUNY.
Maladies microbiennes, Police Sanitaire, Microbiolo- gie et Pathologie générale, Clinique spéciale	M. GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des ani- maux	M. JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. FERRANDO, Agrégé ; BARONE, Agrégé ; BERTRAND, Agrégé
EUZEY, Agrégé ; JOUBERT, Agrégé ; MAGAT, BOST,
COULON, FERNEY, FLACHAT

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. SEDAILLAN
Premier Assesseur : M. LUCAM
Deuxième Assesseur : M. GORET

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.



A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

*En gage de mon profond amour filial
et de mon infinie gratitude.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse. Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORET

Que nous sommes heureux de remercier ici pour la paternelle bienveillance dont il a fait preuve à notre égard en nous guidant jusqu'au bout dans ce travail avec une infatigable attention.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCAM

Remerciements respectueux pour avoir accepté de faire partie du Jury de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOUBERT
(Chef de travaux agrégé)

Témoignage de respectueuse amitié.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Recherches sur la transmission au lapin des virus du complexe " Maladie de Carre "

INTRODUCTION

L'étude des différents virus du complexe « Maladie du jeune âge » du Chien, dénommée « Caniche Distemper » ou simplement « Distemper » par les auteurs britanniques, s'est toujours heurtée dans le domaine de l'expérimentation au grave écueil du choix d'un animal de Laboratoire sensible à cette maladie, facilement maniable et d'un prix peu onéreux ; ces caractères déterminent pour une large part la réussite des expériences tentées.

Jusqu'en 1950, seul le furet, animal d'un maniement difficile et d'un prix élevé, avait été retenu au Laboratoire parmi les espèces sensibles au virus de la « Maladie ». Sa sensibilité s'était en effet révélée dans les conditions expérimentales, plus fidèle et supérieure à celle du Chien qui est pourtant l'hôte naturel de la « Maladie » et lui paie le plus lourd tribut.

Cependant les souches modifiées par passage sur furets employées pour la fabrication des vaccins s'avéraient dangereuses en certains cas, surtout en France, à cause sans doute de la plus grande sensibilité du furet français. Par exemple, le Professeur P. Goret, — Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon — montrait qu'un ou deux passages de la souche furétisée de provenance étrangère effectués sur des furets français, avec les procédés habituels à la fabrication du vaccin, suffisaient à rendre à la souche son plein pouvoir pathogène pour le Chien, cet animal se trouvant infecté en de nombreux cas par une injection de vaccin-virus furet qui aurait dû lui conférer l'immunité.

Pour toutes ces raisons, on a été amené à rechercher un animal de Laboratoire qui réponde mieux aux exigences de l'expérimentation et permette d'intensifier le rythme des recherches poursuivies en vue de résoudre cette importante et délicate question.

Mr L.-A. Martin, de l'Institut Pasteur de Casablanca, le premier, communiquait en 1950, dans une note parue au Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, des résultats positifs de transmission au lapin d'un virus isolé du névraxe d'un chien atteint de forme nerveuse de « Maladie ».

Sous la haute direction du Professeur P. Goret à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, nous nous sommes attachés à développer ces expériences pour apporter une confirmation aussi large que possible aux faits cités par L.-A. Martin et P. Goret et prouver dans quelle mesure l'utilisation du lapin comme animal d'expérience pouvait faire progresser les connaissances actuelles sur le virus du complexe « Maladie de Carré ». Qu'il nous soit donc permis d'exprimer ici notre reconnaissance au Professeur P. Goret pour la confiance qu'il a bien voulu nous accorder en nous choisissant pour traiter une question aussi vaste et qui nous en sommes sûrs s'avèrera toujours plus riche en enseignements au cours des recherches à venir.

Tenant compte de ce que la seule manifestation clinique que l'on puisse observer chez le lapin inoculé est une élévation thermique de 1 à 2 degrés au dessus de la température normale et que notre méthode de travail a été basée sur la prise quotidienne ou bi-quotidienne des températures rectales des lapins inoculés, nos observations régulières pendant deux ans de travail, sur un nombre considérable d'animaux, nous permettent d'affirmer que le lapin présente une sensibilité certaine mais assez irrégulière, nous autorisant cependant à le classer dans la catégorie des animaux d'expérience sensibles au Laboratoire aux virus du Complexe « Maladie de Carré ».

Les résultats que nous mentionnons dans la suite de cet exposé en font foi. Nous sommes en effet parvenus à isoler, conserver et étudier sur le lapin plusieurs souches provenant tant du chien que du furet et grâce à nos « souches lapinisées » nous avons effectué des expériences d'immunité croisée d'un certain intérêt pour la connaissance des éléments communs aux différents Virus actuellement reconnus dans le Complexe Maladie de Carré.

Dans ce sens nous exposerons :

1°) les résultats des inoculations sur le lapin des souches virulentes provenant de chiens ou de furets atteints de formes caractérisées de « Maladie ».

2°) les expériences de comparaison des différentes souches isolées sur le lapin afin d'identifier chez cet animal les différences antigéniques

ou les différences de virulence si difficiles à établir dans le groupe de virus qui nous préoccupe.

Et notre exposé comportera trois parties :

La première entièrement consacrée à l'étude du *virus carré typique* dont l'isolement pleinement réussi sur le lapin nous a permis de disposer d'une base solide et d'un terme de comparaison indispensable pour les expériences ultérieures.

La deuxième partie réservée au virus de la *hard pad disease*.

La troisième partie contenant l'exposé des tentatives d'isolement sur le lapin du virus de l'*hépatite contagieuse de Rubarth*.

PREMIERE PARTIE

LE VIRUS DE CARRE

I. — TRANSMISSION AU LAPIN DU VIRUS DE CARRE

- A) *A partir du Chien.*
 - 1°. — Chien N° 5.
 - 2°. — Chien H.P. 4.
- B) *A partir du Furet.*

II. — ETUDE DU VIRUS LAPINISE

- A) Résistance du virus.
- B) Filtrabilité
- C) Virulence comparée pour le lapin des extraits de rate et de moëlle.
- D) Virulence pour le Furet du virus Carré lapinisé.
 - 1°. — Virus ayant subi de nombreux passages sur le lapin.
 - a) Inoculation unique.
 - b) Inoculation répétées.
 - 2°. — Virus n'ayant subi que quelques passages sur le lapin.

LE VIRUS DE CARRE

I. — TRANSMISSION AU LAPIN DU VIRUS DE CARRE

Nous l'étudierons :

A) A partir du Chien.

Au laboratoire de bactériologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, nous avons sous la direction du professeur P. Goret réussi deux isollements sur le lapin d'un virus provenant de la moelle épinière de chiens présentant des signes cliniques de « maladie », forme nerveuse.

Deux animaux ont fait l'objet de notre étude :

Le premier chien ne présentait aucun signe clinique de Hard Pad ;

Le second au contraire, présentait en plus de ses phénomènes nerveux, des lésions des coussinets plantaires et de la truffe, caractéristiques du syndrome dissocié depuis peu, de la maladie de Carré, par nos collègues britanniques, et recherché depuis systématiquement par nous.

Etudions-les successivement :

1°) Chien atteint de la maladie de Carre, forme nerveuse, sans signes cliniques de Hard pad.

Nous sommes partis des organes d'un jeune chien, épagneul breton, âgé de huit mois, qui présentait d'abord des signes entéritiques avec diarrhée accompagnés de chassie oculaire et d'une élévation thermique notable. La diarrhée avait cédé à un traitement sulfamidé banal. Mais bientôt s'installèrent les signes nerveux qui devaient s'aggraver de jour en jour pour aboutir à une myoclonie généralisée avec crise d'excitation et autophagie terminale, précédée de paralysie du train postérieur.

L'animal a été sacrifié à la période agonique.

La rate et la moelle immédiatement prélevées et broyées avec toutes les précautions d'aseptie, passées sur gaze stérile ont été aussitôt inocu-

lées par la voie intrapéritonéale à plusieurs lapins à raison de 2 cc. environ d'émulsion d'organes virulents par animal.

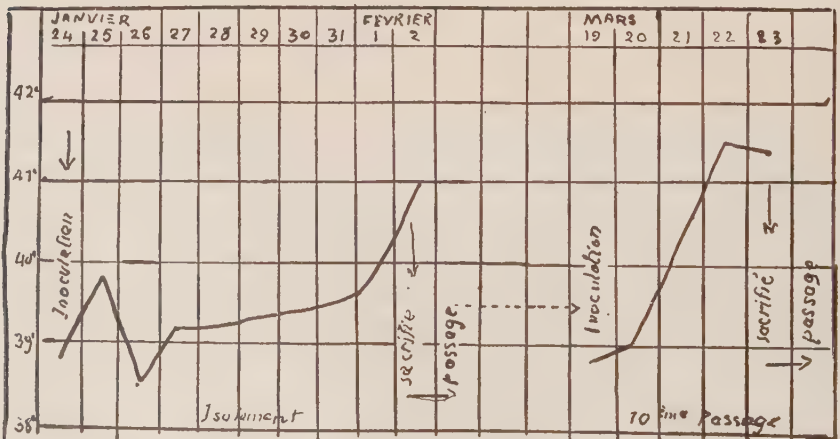
Avec la même préparation fut inoculé un furet qui devait servir de témoin à l'expérience. Celui-ci mourut après une phase d'inoculation assez longue mais présentant les signes caractéristiques de la « maladie » expérimentale du furet, à savoir : Pustules péri-orales - jetage mucopurulent oculo-nasal - rate réactionnelle, turgescence, hypertrophiée, à surface chagrinée traduisant l'évolution d'une périsplénite aigüe.

Le furet témoin de l'expérience étant mort après un processus typique de maladie de Carré expérimentale, nous sommes donc sûrs de la nature de la souche virulente inoculée aux lapins.

L'inoculation intrapéritonéale de broyats virulents, après avoir provoqué chez les lapins d'expérience un inévitable clocher thermique dû aux protéines étrangères, a donné aux animaux inoculés une élévation thermique importante se plaçant aux environs du 10^e jour.

En effet, le lapin ayant le mieux réagi a présenté dans la journée du 9 jour après l'inoculation une élévation de température atteignant 41°. L'animal a été immédiatement sacrifié ; ses organes prélevés et broyés selon les procédés mentionnés plus haut ont servi à l'inoculation d'un deuxième lapin.

Nous ne reproduisons ci-dessous que les courbes thermiques du 1^{er} et du 10^e passage montrant l'évolution subie par la souche virulente, le pouvoir pathogène pour le lapin semblant croître jusqu'à un certain



degré pour demeurer fixe par la suite. Le moment de la réaction thermique en fait foi : survenue le 9^e jour, lors du premier passage, elle se fait de plus en plus hâtive, pour se fixer en moyenne vers le 5^e jour, à partir du passage n° 4.

Le tableau ci-après montre la succession détaillée des passages :

VIRUS CHIEN — Forme nerveuse

N° DU PASSAGE S/LAPIN	VOIE D'INOCU- LATION	MATÉRIEL A INOCUATION	DATE DU PASSAGE	DATE DE LA MORT	
1	I.P.	moelle, cerveau rate chien	24-1-50	3-2-50	10 jours
2	I.P.	moelle, rate	3-2-50	9-2-50	6 »
3	I.P.	id.	9-2-50	14-2-50	5 »
4	I.P.	d.	14-2-50	22-2-50	8 »
5	I.P.	id.	22-2-50	27-2-50	5 »
6	I.P.	id.	27-2-50	6-3-50	7 »
7	I.P.	id.	6-3-50	13-3-50	7 »
8	I.P.	id.	13-3-50	19-3-50	6 »
9	I.P.	id.	19-3-50	23-3-50	4 »
10	I.P.	id.	23-3-50	29-3-50	6 »
11	I.P.	id.	29-3-50	3-4-50	5 »
12	I.P.	id.	3-4-50	12-4-50	9 »
					baisse de virulence
13	I.P.	id.	12-4-50	sacr. 22-4-50	10 »
					pas de lésion
14	I.P.	id.	2-24-50	26-4-50	4 »
15	I.P.	id.	26-4-50	29-4-50	3 »
16	I.P.	id.	29-4-50	3-5-50	4 »
17	I.P.	id.	3-5-50	7-5-50	4 »
18	I.P.	id.	7-5-50	11-5-50	4 »

Quoique l'infection soit cliniquement inapparente, tous les animaux sacrifiés à la période d'hyperthermie présentaient à l'autopsie une splénomégalie intense, sans que le tissu splénique soit pour cela modifié dans son aspect macroscopique.

Aucune lésion d'aucune sorte n'étant décelable sur le cadavre des animaux sacrifiés cette atteinte splénique observée chez tous les sujets ne peut être rapportée qu'à la nature virulente de l'émulsion des organes du chien :

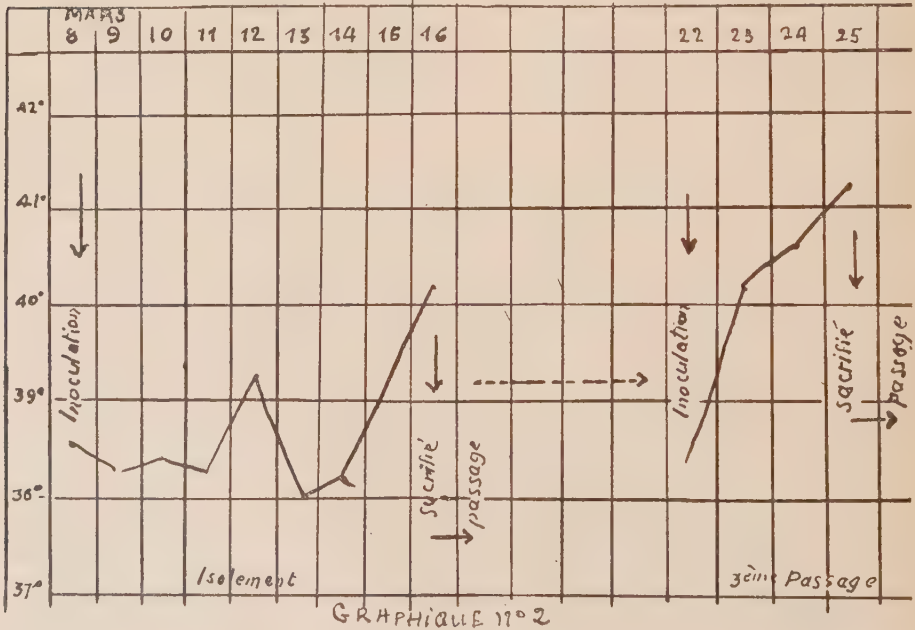
Le lapin a donc réagi à l'inoculation.

2°. — Chien atteint de maladie de Carré, forme nerveuse, avec signes cliniques de Hard Pad (H.P. IV).

A l'examen, ce chien présentait un épaissement verruqueux de la truffe avec une notable hyperkératose plantaire ; il avait présenté d'abord un processus plus long que le ch'en précédent avec généralisation progressive des myoclonies, fonte musculaire généralisée, et il était parvenu à un état de marasme presque total.

L'inoculation au lapin des organes virulents du chien (rate, moelle), effectuée selon les mêmes procédés que précédemment, a donné un résultat similaire avec réaction thermique au 9 jour, lors du premier passage, et par la suite, réaction plus rapide se fixant vers le 4^e/6^e jour, (souche H.P. IV).

Comme pour les expériences précédentes nous ne consignons ci-dessous que les courbes typiques qui accusent une adaptation du virus au lapin encore plus rapide que dans le cas N° 1.



Sur neuf expériences parallèlement réalisées à Casablanca, trois furent positives. En voici le compte rendu :

VIRUS H.P.D. 2. — Les organes virulents proviennent d'un setter irlandais mort après six semaines de maladie au cours de laquelle il avait présenté une encéphalomyélite très marquée, avec épaissement des coussinets plantaires postérieurs. L'inoculation du broyat des organes virulents de cet animal a provoqué chez l'un des deux premiers lapins inoculés une réaction survenue le 10^e jour.

La durée d'incubation s'est fixée par la suite, pour les autres passages, entre deux et quatre jours.

La plupart des lapins succombent au virus au moment de la chute thermique.

La rate est toujours fortement hypertrophiée.

VIRUS H.P.D. 8. — Le cadavre du chien mort le soir a été conservé en glacière une nuit. Sur deux lapins inoculés avec ses organes, l'un ne réagit pas, l'autre ne réagit que le 17^e jour. Sacrifié au 19^e, sa rate pèse 2 gr. 400 (lapin de 1 k. 800) — poids jamais atteint jusqu'alors.

VIRUS H.P.D. 10. — Les organes virulents proviennent ici d'un « berge allemand » âgé de 7 mois, malade depuis un mois, qui présentait des crises épileptiformes depuis 48 heures ; les lésions plantaires étaient très marquées.

Dès le premier passage, le lapin réagit en six jours et le virus se maintient facilement par la suite au même rythme que précédemment.

Ayant terminé le compte rendu des expériences d'isolement du virus Carré provenant de chiens atteints, considérons maintenant les expériences faites avec une souche de virus Carré fixé sur le furet.

B) A partir du Furet.

Par les mêmes procédés que ceux employés pour isoler le virus issu de chiens infectés, nous avons effectué l'isolement sur le lapin d'une souche de virus Carré fixée expérimentalement sur le furet.

Les organes du furet se sont révélés tout aussi capables que ceux du chien de transmettre au lapin le virus dont ils étaient porteurs.

Ceci prouve que le lapin est sensible au virus de Carré quelle qu'en soit l'origine.

Voici successivement exposées les expériences réalisées tant à Lyon qu'à Casablanca :

1°. — *Expérience réalisée à Lyon*

Six lapins reçoivent dans le péritoine 3 cc. d'une émulsion épaisse de tissu splénique prélevé sur un furet sacrifié à la période agonique de la maladie de Carié (souche fixée sur le furet, mort en 7/8 jours, signes non équivoques).

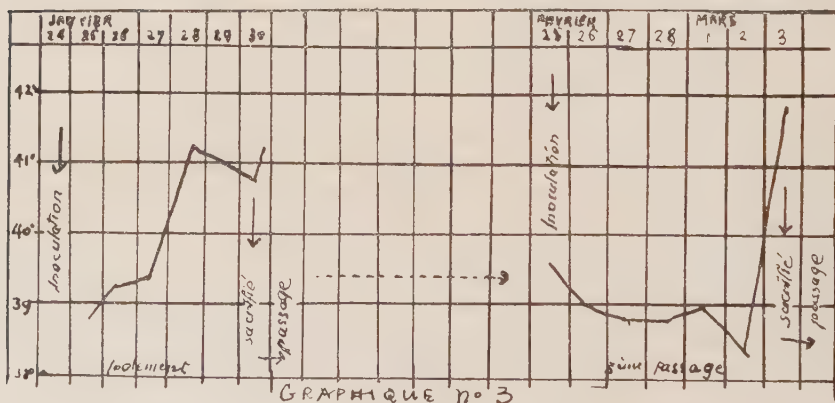
Un seul lapin réagit au 4^e jour, il est sacrifié le 6^e.

Le passage est assuré sur un autre lapin par inoculation intrapéritonéale d'une émulsion de rate et de tissu nerveux.

Depuis, les passages en série se succèdent régulièrement. Les animaux présentent une réaction thermique et des lésions calquées sur celles qui ont été précédemment décrites. (Expériences sur le lapin à partir du chien, cf. A.).

Le tableau « Virus-Furet Lapinisé » donné ci-après montre la succession de ces expériences :

Nous représentons ci-dessous deux courbes de température, l'une correspond au premier passage et à l'isolement du virus, l'autre, particulièrement typique, correspond au cinquième passage :



Actuellement les lapins inoculés présentent leur acmé thermique régulièrement au 3^e ou 4^e jour. Au quatorzième passage, le virus tuait par voie péritonéale, en 6/7 jours, 60 % des lapins inoculés.

2°. — *Expérience réalisée à Casablanca.*

a) Un furet inoculé à Lyon avec un virus-furet très actif, le 10 février 1950, est reçu en bon état à Casablanca, le 13 février, probablement éprouvé par un voyage mouvementé en avion. Le furet présente dès le 14 février des signes aigus d'infection : diarrhée très abondante, démarche ébrieuse ; les signes de catarrhe oculo-nasal n'ont pas eu le temps de s'installer.

Un broyat de rate est inoculé dans le péritoine de deux lapins qui réagissent l'un et l'autre le 7^e jour ; alors que deux autres lapins inoculés avec un broyat de moelle et de cerveau du même furet ne réagissent pas et se montrent ultérieurement sensibles à l'inoculation du virus transmis au lapin, à partir de la rate du même furet.

Les passages sur lapin de ce virus se poursuivent régulièrement. L'incubation chez le lapin est de l'ordre de trois jours.

Nous verrons ultérieurement que les épreuves d'immunité croisée entre ce virus et les autres souches issues soit du chien soit du furet démontrent la parfaite identité de tous ces virus.

b) Un second furet inoculé à Lyon le 10 mars est reçu le 11 à Casablanca en très bonne santé. Il ne présente les premiers signes d'infection que le 15 mars. Tableau classique. Sacrifié in extremis le 17 mars.

Deux lapins inoculés avec un broyat de moelle et deux lapins inoculés avec un broyat de rate restent tous indifférents.

c) Un furet inoculé parallèlement réagit à partir du 9^e jour, (catarrhe, perte d'appétit) et meurt le 12^e jour.

Des deux lapins inoculés avec la rate de ce second furet, l'un est à l'origine d'une lignée de virus qui se montre identique aux souches antérieurement isolées, aussi bien dans ses manifestations chez le lapin que dans les réactions d'immunité croisée.

Des deux lapins inoculés avec un broyat de cerveau du même furet, aucun ne réagit apparemment, mais à l'épreuve pratiquée avec le virus isolé de la rate, un seul réagira. L'autre avait fait une infection inapparente. La lignée issue de la rate en est actuellement à son septième passage.

d) Un furet, passage du précédent ayant normalement réagi, est sacrifié in extremis.

Les tentatives de passage de sa rate et de son cerveau à deux groupes de deux lapins se soldent par un échec complet.

VIRUS — FURET LAPINISE

N° DU PASSAGE S/LAPIN	VOIE D'INOCU- LATION	INOCULATION MATÉRIEL A	DATE DU PASSAGE	DATE DE LA MORT	DURÉE DE L'ÉVOLUTION
		Rate Furet GREEN	24-1-50	30-1-50	6 jours
1	I.P.	Moelle, rate	30-1-50	9-2-50	10 »
2	I.P.	id.	9-2-50	20-2-50	11 »
3	I.P.	id.	20-2-50	25-2-50	5 »
4	I.P.	id.	25-2-50	2-3-50	5 »
5	I.P.	id.	2-3-50	6-3-50	4 »
6	I.P.	id.	6-3-50	11-3-50	5 »
7	I.P.	id.	11-3-50	16-3-50	5 »
8	I.P.	id.	16-3-50	21-3-50	5 »
9	I.P.	id.	21-3-50	27-3-50	6 »
10	I.P.	id.	27-3-50	1-4-50	5 »
11	I.P.	id.	1-4-50	7-4-50	6 »
12	I.P.	id.	7-4-50	12-4-50	5 »
13	I.P.	id.	12-4-50	19-4-50	7 »
14	I.P.	id.	19-4-50	22-4-50	3 »
15	I.P.	id.	22-4-50	26-4-50	4 »
16	I.P.	id.	26-4-50	29-4-50	3 »
17	I.P.	id.	29-4-50	3-5-50	4 »
18	I.P.	id.	3-5-50	7-5-50	4 »
19	I.P.	id.	7-5-50	11-5-50	4 »
20	I.P.	id.			

En résumé à Casablanca, sur quatre essais de transmission de virus Carré (souche adaptée au furet) au lapin, deux furent positifs.

Les épreuves d'immunité croisée pratiquées entre les trois virus-furet adaptés au lapin et les virus isolés à partir de chiens malades à Lyon sont résumées dans le tableau ci-après reproduit du « Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France », de juin 1950, publié par MM. L.-A. Martin, P. Goret, L. Joubert et L. Toucas, traitant de la « Transmission au lapin d'un virus isolé du névraxe de chiens atteints de « formes nerveuses de la maladie ». Ces épreuves permettent de se rendre compte de l'identité de ces virus.

Les lapins qui ont reçu le virus issu directement du furet et qui n'ont pas réagi ou n'ont pas été sacrifiés après réaction supportent sans aucune élévation thermique le virus lapinisé, virulent pour les témoins.

Cette constatation tend à prouver que la souche lapinisée a conservé les caractéristiques antigéniques du virus Carré ordinaire. Nous verrons plus loin qu'elle perd son pouvoir pathogène pour le furet.

**Tableau résumant les expériences d'immunité croisée entre virus isolés
du chien et du furet et adaptés au lapin (1)**

1 ^{re} INOCULATION	RÉSUL- TAT. (2)	2 ^e INOCULATION	RÉSUL- TAT.	3 ^e INOCULATION	RÉSUL- TAT.	4 ^e INOCULATION	RÉSUL- TAT.
H IX	+	CL	—	FL	—	H P 4	—
H IX	+	CL	—	FL	—	H P 4	—
H IX	+	CL	—	FL	—	H P 4	—
H IX	+	CL	—				
H IX	+	CL	—				
H IX	+	CL	—	F C II	—		
H IX	+	CL	—	F C II	—		
H IX	+	F C I	—	HP 4	+		
H IX	+	H F C II	—				
H IX	+	H P D 8	—				
H XI	+	F C I	—	H P D 2	—		
H XI	+	F C I	—				
H XI	+	H IX	—				
H XI	+	H IX	—				
H XI	+	H XIV	—				
H XI	+	H XIV	—				
H XI	+	H P D 2	—				
H XIV	+	FL	—				
H XIV	+	F C I	—				
H XIV	+	F C I	—				
H XIV	+	CL	—				
H XIV	+	CL	—				
H XIV	+	CL	—				
H XIV	+	CL	—				
H XIV	+	H P D 2	—	CL	—	H P 4	
H XIV	+	H P D 2	—				
H XIV	+	H P D 2	—				
H XIV	+	H P D 2	+				
H XIV	+	H P D 2	+				
CL	+	FL	—	H P 4	—		
CL	+	FL	—	H P 4	—		
CL	+	H XIV	—	H P D 8	—		
CL	+	H XIV	—				
CL	+	H IX	—				
CL	+	H IX	—				
CL	+	H IX	—				
CL	+	H IX	—				
CL	+	F C I	—				
CL	+	F C I	—				
CL	+	H P D 2	—				
CL	—	H P 4	+				
CL	—	H P 4	+				

(1) Chaque case de la première colonne verticale indique par un signe arbitrairement choisi la nature du premier virus reçu par le lapin éprouvé. Les cases suivantes indiquent de même la nature du virus de ou des épreuves successives :

H = virus Chien atteint de Mal. de Carré, isolé et adapté au lapin à Casablanca.

CL = virus Chien atteint Malad. Carré, isolé et adapté au lapin à Casablanca.

HPD = virus Chien présentant signes de Hard Pad Disease, isolé et adapté au lapin à Casablanca.

**Tableau résumant les expériences d'Immunité croisée entre virus isolés
du chien et du furet et adaptés au lapin (1)**

1 ^e INOCU- LATION	RÉSUL- TAT.	2 ^e INOCU- LATION.	RÉSUL- TAT.	3 ^e INOCU- LATION	RÉSUL- TAT.	4 ^e INOCU- LATION	RÉSUL- TAT.
FL	—	HP 4	—				
FL	+	HP D 2	—				
FL	+	HP D 2	+				
FL	+	HP D 10	—				
FL	+	FC I	+				
FL	+	FC I	+				
FL	+	FC I	—				
FL	+	FC I	—				
FL	+	FC I	—				
FL	+	FC I	—				
FL	+	H XIV	—				
FL	+	H XIV	—				
FL	+	CL	—				
FL	+	CL	—				
FC I	+	FL	—				
FC I	+	FL	—				
FC I	+	FL	—				
FC I	+	FL	—				
FC I	+	FL	—	FC II	—		
FC I	+	FL	—				
FC I	+	CL	—				
FC I	+	CL	—				
FC I	+	H IX	—				
FC I	+	H IX	—				
FC I	+	FC II	—				
FC II	+	FC I	—	HP 4	—		
FC II	+	FC I	—	HP 4	—		
HP D 2	+	H XIV	+				
HP D 2	+	HP D 8	—				
HP D 10	+	H XIV	—				
HP 4	+	HP D 10	—				
vir. furet	—	FC II	+	FC I	—		
vir. furet	—	FC II	—	FC I	—		
vir. furet	—	FL	—				
vir. furet	—	H IX	—	CL	—	FL	—
vir. furet	—	HP 4	—				

HP = virus de chien présentant des signes de Hard Pad Disease, isolé et adapté au lapin, à Lyon.

FC (I ou II) = virus furet (souche fixée sur furet) adapté au lapin à Casablanca.

FL = Virus de furet (souche fixée sur furet) adapté au lapin, à Lyon.

Virus furet = virus fixé sur furet, non adapté au lapin.

(2) Signe — : aucune réaction. Signe + : réaction.

La concordance parfaite des résultats obtenus de façon absolument indépendante à Lyon et à Casablanca prouve que les réactions enregistrées chez le lapin sont liées au virus authentique de Carré.

Le tableau précédent, relatif aux immunités croisées, met en relief la parfaite parenté immunologique de toutes les souches de virus isolées sur les lapins qu'elles soient issues de chiens présentant ou non des signes de Hard Pad Disease ou qu'elles proviennent du furet infecté par le virus authentique de Carré (souche Green).

On remarquera cependant quelques rares résultats divergents enregistrés lors d'épreuves entre le virus classique et le virus de la Hard Pad ; mais cela ne saurait surprendre dans de telles réactions d'immunité croisée, plusieurs facteurs entrant en jeu :

- réceptivité individuelle des animaux d'expérience,
- pouvoir agressif intrinsèque du virus mis en œuvre,
- variation de cette virulence suivant les passages, (moment du sacrifice du donneur, temps écoulé entre la première injection et l'épreuve, organe choisi, dilution employée, mode d'infection, notions de seuil d'infection et de seuil d'immunité, etc...).

Seul, dans de telles recherches, le grand nombre compte et il est évident qu'il nous faut constater que la presque totalité des lapins survivant à une première infection ont l'immunité vis-à-vis d'une seconde infection.

Il apparaît donc que les virus isolés sur lapin, à partir des organes de chien présentant des manifestations nerveuses du syndrome de Carré, avec ou sans symptômes de H.P.D. sont comparables entre eux et avec les virus isolés de furets infectés.

Sans nier qu'à côté de la maladie de Carré, il puisse exister une entité morbide du chien, la Hard Pad Disease, à virus spécifique différent du virus classique, nous soulignons cependant que les virus isolés sur le lapin se comportent en général de façon identique qu'ils proviennent de l'un ou de l'autre de ces deux syndromes (1).

Il est cependant intéressant de noter au passage la remarque de L.-A. Martin (« Maroc médical » 1949, 28, 488) soulignant que les réac-

(1) — Il est maintenant prouvé que le virus de la HARD PAD DISEASE n'est qu'une variante pathogène, mais non antigène du virus de Carré (exp. de Mauri, test serolog et immunité croisée sur le furet).

tions du lapin, dans la forme que nous avons décrite, sont semblables à celles observées après inoculation à cet animal d'expérience du virus poliomyélitique de l'homme (1).

II. — ETUDE DU VIRUS LAPINISE

A) Résistance du virus.

Elle est très faible, pour ne pas dire nulle, au laboratoire. En effet, pour avoir quelques chances de réussite, les passages doivent être effectués avec des broyats d'organes virulents fraîchement prélevés sur des animaux sacrifiés si possible à la période agonique ou à la période d'hyperthermie.

Les tentatives de conservations des organes virulents ou des broyats de ces organes par le froid ont abouti à des échecs, la durée maxima de la conservation en frigorifique n'excédant pas quelques heures.

A plusieurs reprises des expériences ont été faites pour appliquer au virus lapinisé de Carré les moyens de conservation ordinairement employés pour les autres virus. Entre autres, des broyats d'organes virulents ont été traités par la lyophilisation sans aboutir à des résultats satisfaisants, le virus perdant très rapidement toute virulence pour le lapin.

Etant donné les possibilités restreintes dont nous disposions au moment de nos expériences, nous n'avons pas pu retenir ce procédé pour la conservation des souches isolées.

B) Filtrabilité.

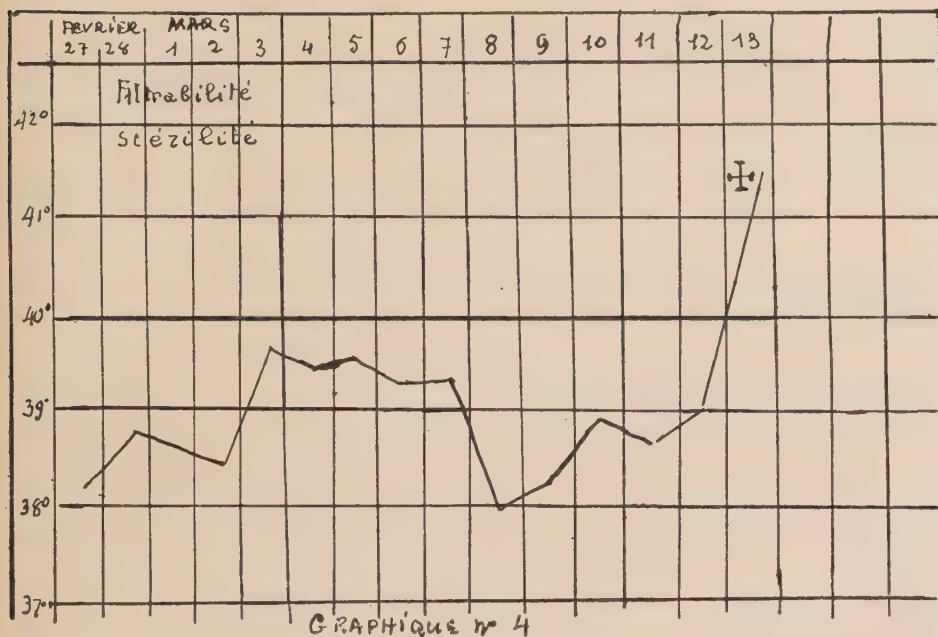
Les tests de filtrabilité et d'ultra-filtrabilité nécessitant un matériel complexe et onéreux, les moyens dont nous disposions ne nous ont pas permis de nous livrer à des expériences d'ultra-filtration, ni d'ultra-centrifugation.

Nous avons employé pour nos expériences, le seul moyen à notre disposition : la bougie Chamberland L. 3.

(1) — Le virus isolé à Casablanca, chez l'Homme par BLANC et MARTIN n'est peut-être d'ailleurs pas un virus poliomyélitique classique.

Nous avons constaté que la filtration sur L. 3. des broyats d'organes virulents ne modifie que faiblement la réaction du lapin telle qu'on l'observe habituellement après l'inoculation d'extraits totaux.

Voici, à titre d'exemple, la courbe représentative de l'infection observée sur un lapin inoculé le 27 février 1950. Bien que tardive, la réaction n'en est pas moins nette :



La filtration n'a par conséquent pas modifié le pouvoir pathogène pour le lapin du virus Carré lapinisé ; elle n'a fait que prolonger sensiblement la période d'incubation.

C) VIRULENCE COMPAREE POUR LE LAPIN DES EXTRAITS DE RATE ET DE MOELLE

A partir des deux lapins 5 et 5' du cinquième passage, sacrifiés le 27 février 1950, furent préparés séparément et à même concentration, des extraits de rate et des extraits de moelle épinière afin de comparer la virulence respective de ces organes sur deux lots d'animaux.

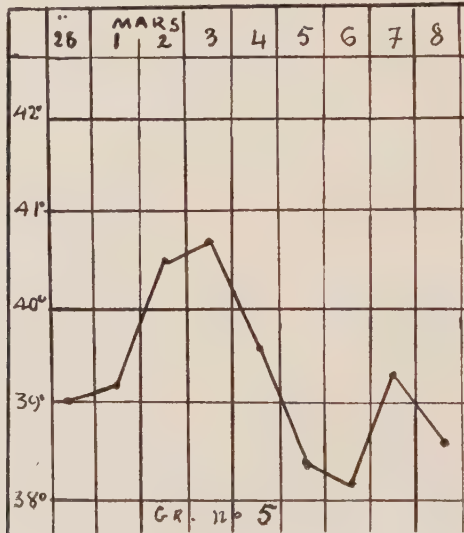
Les résultats observés ont été les suivants :

1°. — *Sujets inoculés par voie intrapéritonéale avec le mélange de rates N° 75.*

Le sujet ayant le mieux réagi a présenté :

Température maxima 40°7 le quatrième jour.

Température initiale 39°2,
selon la courbe ci-dessous :

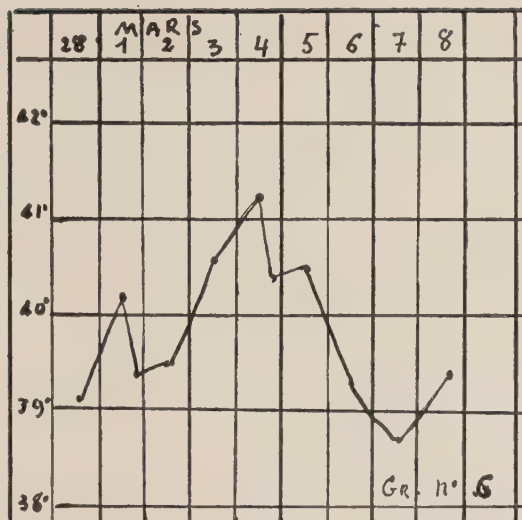


2°. — *Sujets inoculés par voie intrapéritonéale avec le mélange de moelle N° 70.*

Le sujet ayant le mieux réagi a présenté :

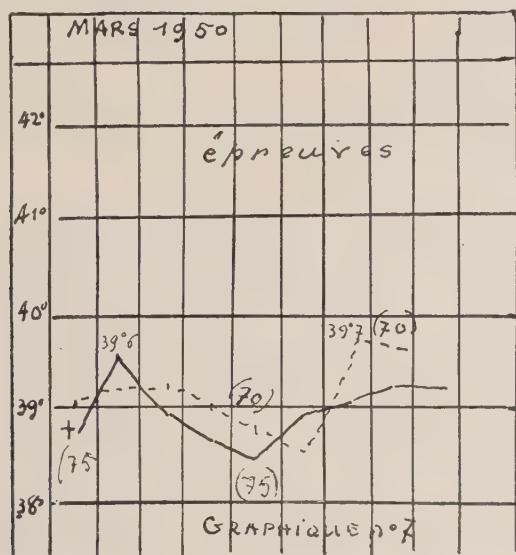
Température maxima 41°2 le cinquième jour,

Température initiale 39°1,
selon courbe ci-dessous :



Les résultats enregistrés prouvent que les extraits de rate et les extraits de moelle peuvent être considérés comme ayant une virulence équivalente.

Les sujets ayant servi aux tests de virulence précités ont subi par la suite, le 13 mars 1950, sans aucune élévation thermique notable, une inoculation d'extrait total provenant du huitième passage dont voici la représentation graphique :



Les lapins se sont montrés ainsi protégés de façon complète par les inoculations d'organe virulent précédemment reçues.

D) VIRULENCE POUR LE FURET DU VIRUS CARRE LAPINISE

Il était normal, après avoir pratiqué l'isolement du « Virus Carré fixé » sur le lapin, de chercher à savoir quelles étaient les transformations subies par la souche, au cours des passages successifs.

Tous les trois passages environ, nous avons donc pratiqué l'inoculation d'un furet destiné à nous révéler les modifications de virulence qui ne devaient pas manquer de se produire.

Les résultats obtenus nous ont conduit à distinguer deux sortes de réactions extrêmes, entre lesquelles il nous a été donné d'observer tous les termes du passage.

Nous envisagerons d'abord :

1°. — *Réactions obtenues avec du virus ayant subi de nombreux passages sur le lapin :*

a) INOCULATION UNIQUE :

L'inoculation au furet d'une seule dose de virus Carré lapinisé, aux 12°, 13° et 14° passage, (2 cc. par la voie sous-cutanée habituellement employée chez cet animal) ne provoque aucun signe caractéristique de Maladie de Carré. Il y a donc lieu de penser que le virus parvenu à ce stade ne présente plus aucun pouvoir pathogène pour le furet, à dose simple toutefois.

b) INOCULATIONS RÉPÉTÉES :

L'inoculation à dose simple de Virus Carré lapinisé n'ayant occasionné aucun trouble aux furets inoculés, il convenait de savoir quelle serait la réaction de ces animaux à des inoculations répétées de virus lapinisé.

L'expérience effectuée à Lyon au mois de mai 1950, sous la direction du Professeur P. Goret a porté sur deux lots de six animaux soigneusement isolés des autres animaux en expérience, de manière à éviter la contagion.

La première inoculation effectuée avec du virus lapinisé du 70° passage n'a donné aucune réaction comme prévu.

Huit jours plus tard, les mêmes furets recevaient par la voie sous-cutanée une deuxième injection d'organes virulents de lapin. Cette piqûre provoqua chez cinq sujets moins résistants que les autres une réaction fruste : l'animal paraissait choqué, refusait le lait qu'on lui présentait et demeurait prostré, roulé en boule semblant chercher à se réchauffer au contact de ses congénères. Deux sujets ont succombé à leur réaction en 4 et 6 jours respectivement ; leurs muqueuses buccales étaient humides et exsudantes et semblaient avoir été le siège d'une sorte d'hémorragie plasmatique ; seule une légère réaction splénique indiquait un début d'infection.

La troisième injection effectuée 16 jours après la première avec des organes du 73^e passage lapin, sur les 10 furets restants a provoqué chez tous les animaux des réactions de nature allergique, beaucoup plus intenses.

Quatre jours après l'injection, il ne restait que trois sujets qui semblaient devoir résister ; les autres avaient succombé dans les mêmes conditions que les deux premiers avec des lésions spléniques légères accompagnées de toutes les caractéristiques de la crise allergique aigue : prostration, réaction thermique brutale et hâtive, hémorragie plasmatique, mort en hyperthermie.

La nature allergique de la réaction des furets ne fait par conséquent aucun doute, mais le volume anormal des rates observées chez les cadavres permet de penser que l'infection aurait pu évoluer par la suite. Il semble même que le facteur infectieux ait joué son rôle dans la fin rapide de ces animaux d'expérience.

Les trois sujets résistants ont été éprouvés trois semaines après leur première piqûre par une injection sous-cutanée de virus Carré-Furet. Ils ont tous trois succombé à un processus typique de Maladie de Carré.

Les injections de Virus-lapin n'ont par conséquent pas vacciné les furets.

2°) *Réactions observées avec le virus n'ayant subi que quelques passages sur le lapin.*

La réaction du furet est inversement proportionnelle au nombre de passages effectués par la souche de virus sur le lapin ; les signes de maladie étant d'autant moins nets que l'on a inoculé les furets avec du virus ayant effectué un plus grand nombre de passages.

Sur les furets inoculés avec des souches fraîchement lapinisées on observait une évolution normale de Maladie de Carré expérimentale,

le coryza accompagné de jetage nasal et oculaire devenant très rapidement purulent et les vésico-pustules péri-buccales faisant leur apparition vers le 6^e/7^e jour.

La mort du furet survenait deux ou trois jours après l'apparition des premiers symptômes.

A l'autopsie on trouvait une rate hypertrophiée et turgescente, à la surface chagrinée, témoignant d'une péri-splénite évidente.

En inoculant par la suite des furets avec du virus mieux adapté au lapin, nous avons obtenu chez le furet des maladies de plus en plus frustes et brèves en nombre croissant, pour aboutir à la fin à des résultats négatifs.

PASSAGES SUR LAPINS et RETOUR AUX FURETS plus HARD PAD IV

N° DU PASSAGE	VOIE D'INOCULATION	MATÉRIEL D'INOCULATION	DATE DU PASSAGE	DATE DE LA MORT	ÉVOLUTION 9 jours	
1	S.C.	Moelle chien, troubles nerveux	7-3-50	16-3-50	6 »	
2	I.P.	H.P. clinique	16-3-50	22-3-50	5 »	
3	I.P.	Rate, moelle id.	22-3-50	27-3-50	5 »	Furet I. P. + mort 7/8 jours lésions virus fixe
4	I.P.	id.	27-3-50	1-4-50	6 »	
5	I.P.	id.	1-4-50	7-4-50	6 »	
6	I.P.	id.	7-4-50	13-4-50	6 »	Furet + mort 7/8 j. idem précédent.
7	I.P.	id.	13-4-50	19-4-50	4 »	
8	I.P.	id.	19-4-50	22-4-50	3 »	
9	I.P.	id.	22-4-50	26-4-50	4 »	Furet + mort idem plus haut (1)
10	I.P.	id.	26-4-50	29-4-50	3 »	
11	I.P.	id.	29-4-50	3-5-50	4 »	
12	I.P.	id.	3-5-50	7-5-50	4 »	
13	I.P.	id.	7-5-50	11-5-50	4 »	

(1) Expérience arrêtée faute de furets, mais des expériences antérieures ont prouvé que le virus lapin perd toute virulence après une quinzaine de passages sur le furet.

Le tableau qui suit témoigne de cette baisse de virulence. (Voir tableau H.P. 4. Passage au Lapin, retour au Furet).

Ainsi le virus-lapin encore capable de tuer le furet jusqu'au 9^e passage, se montre avirulent à partir du 12^e/14^e passage, comme l'ont montré des expériences réalisées antérieurement.

Il nous semble au surplus nécessaire de signaler ici que les expériences d'immunisation du furet, réalisées jusque-là au laboratoire sous la direction du Professeur P. Goret, indiqueraient que la disparition de la virulence pour le furet du virus Carré lapinisé s'accompagne de la perte du pouvoir immunisant pour ce même animal.

DEUXIÈME PARTIE

LE VIRUS DE LA HARD PAD DISEASE

I. — CARACTERE PATHOGENE DU VIRUS H. P. D. POUR LE FURET

- A) Rappel des conceptions actuelles (Théorie des auteurs britanniques).
- B) Expériences effectuées à Lyon.

II. — TENTATIVES D'IDENTIFICATION DU VIRUS

- A) Essais de passage au lapin :
 - 1°) La souche H.P. 4.
 - 2°) Toutes les autres souches.
- B) Expériences d'immunité croisée.

LE VIRUS DE LA HARD PAD DISEASE

I. — CARACTERES PATHOGENE DU VIRUS H. P. D. POUR LE FURET

A) Rappel des conceptions actuelles (Théorie des auteurs britanniques).

En ces toutes dernières années, le syndrome « Hard Pad Disease » du chien a été souvent et longuement décrit en Angleterre.

Il se caractérise surtout par des manifestations nerveuses associées à une hyperkératose des coussinets plantaires et éventuellement de la truffe.

En France, s'il a été observé, il n'a pas retenu l'attention des praticiens qui l'ont régulièrement rapporté à des « complications de la Maladie de Carré ».

Il fut néanmoins signalé par Méry à Marguerite Sheitlin, de Zurich, qui le décrivit en 1944.

Nous devons aux auteurs britanniques une description des caractères pathogènes du virus en cause dans cette affection chez le furet qui s'y montre sensible.

Pour Mc Intyre, Trevan et Montgomery, il s'agirait d'un virus différent du virus de Carré-Laidlan et Dunkin. Il se caractériserait plus spécialement par la longueur de la période d'incubation de la maladie chez le furet et par quelques signes pathologiques repellant sur cet animal la H.P.D. du chien. Mais cette opinion n'a pas recueilli l'unanimité des suffrages des praticiens britanniques dont beaucoup estiment qu'il s'agit d'un virus de Carré à caractères spéciaux et adapté aux tissus nerveux.

B) Expériences effectuées à Lyon.

Reprenant l'expérimentation sur ce sujet à l'Ecole Vétérinaire de Lyon, sous la direction du Professeur P. Goret, nous avons pratiqué

l'inoculation systématique au furet de tissus nerveux de chiens morts ou sacrifiés après avoir présenté des signes cliniques manifestes de Hard Pad Disease.

Actuellement cinq souches ont pu être isolées à partir de chiens présentés à la Clinique de l'Ecole.

Voici l'exposé de la technique que nous avons employée :

On pratique l'inoculation au furet par voie sous-cutanée, péritonéale ou cérébrale, d'une émulsion épaisse de moelle épinière et de cerveau fraîchement prélevés.

Les furets sont laissés en observation dans des conditions d'isolement suffisantes pour écarter les causes de contamination naturelle ; au surplus des furets témoins non inoculés sont placés à proximité des sujets d'expérience. Ceux-ci n'ont jamais présenté aucun symptôme. Après une période d'incubation plus ou moins longue, parfois inhabituelle dans la Maladie de Carré classique, tous les furets inoculés ont contracté une infection. Les auteurs britanniques ont d'ailleurs insisté à juste titre sur la nécessité de prolonger la période d'observation.

Les tableaux ci-après résument le résultat de nos inoculations et la succession des passages.

L'examen de ces tableaux appelle les commentaires suivants :

I. — Les durées d'évolution se révèlent fort irrégulières. Elles varient, non seulement pour les différentes souches lors du premier passage, mais au cours même des passages. Aussi singulier que cela puisse paraître on voit que dans les cas d'une évolution de 4 à 5 jours seulement, le virus est présent et retransmis au furet suivant.

Rappelons que dans la Maladie de Carré classique la période d'incubation est de 9 jours et que la mort survient en 12/14 jours ; pour un virus fixé sur furet et passé en série, l'évolution n'excède pas en règle générale 7/9 jours.

Dans nos essais, la durée de l'évolution se rapproche souvent de celle de la Maladie de Carré, mais fréquemment s'en éloigne dans un sens ou dans l'autre.

2. — Les symptômes observés s'évaluent complètement de ceux que l'on observe *classiquement* dans la Maladie de Carré du furet.

La mort survient parfois brutalement sans qu'aucun prodrome l'ait laissé prévoir. Le plus souvent l'animal succombe après avoir présenté pendant deux à trois jours de la mollesse et de l'abattement voire une

ANIMAL	VOIES d'inoculation	MATÉRIEL D'INOCULATION	DATE du MISAGE	DATE de la mort	SYMPTÔMES et lésions	DURÉE de l'incubation	OBSERVATIONS
I. — Virus Chien HP 1a							
1	S. C.	Moelle et rate de Chien HPD clinique (7)	24-1-50	21-2-50	Traînée enrouée en Chien-Hour Paltes rouges	24 jours	Sujet sale. Ressemble à hépatite contagieuse.
2	S. C.	Rate conservée en glycérine	3-3-50	10-3-50	Splénomégalie considérable	7 jours	Lésions identiques à celles de l'hépatite contagieuse
3	S. C.	— id. —	15-3-50	20-3-50	Congestion hépatique splénomégalie accusée	9 jours	— id. —
4	S. C.	Rate, cerveau	24-3-50	20-5-50	— id. —	5 "	— id. —
5	S. C.	— id. —	24-3-50	12-4-50	— id. —	49 "	— id. —
6	S. C.	— id. —	12-4-50	24-4-50	— id. —	12 "	— id. —
7	S. C.	— id. —	24-4-50	2-5-50 (7)	— id. —	28 "	— id. —
II. — Virus Chien HP 1b							
1	J. C.	Moelle et rate de Chien HPD clinique (7)	24-1-50	16-2-50	Comme le précédent	19 jours	Comme le précédent
2	J. C.	Cerveau, rate	16-2-50	21-3-50	— id. — forte splénomégalie	5 "	
3	S. C.	Rate, cerveau conservés en glycérine	13-3-50	3-4-50	— id. — forte diarrhée	49 "	
4	S. C.	Rate et cerveau	3-4-50	13-4-50	— id. — congestion hépatique	10 "	
5	S. C.	— id. —	13-4-50	26-4-50 (7)	Splénomégalie considérable (rate X 10)	13 "	
III. — Virus Chien HP 2							
1	S. C.	Moelle et cerveau Chien HPD clinique	10-1-50	14-2-50	Symptômes et lésions comparables mais moins accusés que les précédents	14 jours	
2	S. C.	Rate et cerveau	14-2-50	3-3-50	Très complètes	17 jours	Symptômes et lésions équivalents peuvent se rapporter, à mal. de Carré comme de l'hépatite contagieuse
3	S. C.	— id. —	3-3-50	18-3-50	Symph. de mal. de Carré	15 "	
4	S. C.	— id. —	18-3-50	1-4-50	— id. — diarrhée	14 "	
5	S. C.	— id. —	1-4-50	12-4-50	— id. — sujet très sale	11 "	
6	S. C.	— id. —	12-4-50	24-4-50	— id. —	10 "	
7	S. C.	Rate lymphatisée	26-4-50	2-5-50 (7)	— id. —	11 "	
IV. — Virus Chien HP 3							
1	S. C.	Moelle Chien HPD clinique	25-2-50	10-3-50	Sujet sale; diarrhée noire Rate normale	13 jours	Ressemble beaucoup à hépatite contagieuse
2	S. C.	Rate et cerveau conservés en glycérine	15-3-50	27-3-50	— id. —	12 "	
3	S. C.	Rate et cerveau congelés	13-4-50	26-4-50 (7)	— id. — Splénomégalie considérable (rate X 20)	15 "	
V. — Virus Chien HP 4							
1	L. P.	Moelle et cerveau Chien HPD clinique	7-3-50	28-3-50	Équarques	21 jours	Passage au lapin; positif
2	S. C.	Virus in pass. perdus. Rate et moelle lapin 3 ^e passage	22-3-50	12-4-50	— id. —	21 "	
3	S. C.	Rate, cerveau de J	12-4-50	26-4-50 (7)	Sujet sale; diarrhée	14 "	

(1), (1) et (3) Voir page suivante

prostration complète. Les paupières ne sont pas collées, elles ne se ferment que peu à peu avant la mort. Pas de pustules au niveau du menton. Les excréments sont diarrhéiques, souvent noirs ; le sujet se salit ; il succombe dans le marasme.

Signalons néanmoins qu'au cours des passages, il nous a été donné, en de rares occasions, de reconnaître des signes pouvant être rapportés à la Maladie de Carré.

En somme, les symptômes rappellent à la fois ceux que l'un de nous a signalés sur le furet infecté par le virus de Carré fixé sur furet, et ceux que nous avons décrits sur le furet inoculé avec le virus de l'hépatite contagieuse ; la durée de l'évolution étant différente au moins en ce qui concerne la Maladie due au virus « fixe ». Signalons que le virus H.P. IV passé sur lapin a pu être identifié comme Virus de Carré (« Bull. Académie Vétérinaire de France », juin 1950 par L.-A. Martin, P. Goret, L. Joubert et L. Toucas).

3. — Les lésions sont constituées par de l'entérite et de la congestion de tous les viscères abdominaux. Elles rappellent également celles que l'on trouve dans la Maladie de Carré du furet à virus fixe. Dans quelques cas, elles sont exactement superposables (en particulier pour les Virus HP 1a et b, HP 3 et HP 5a) à celles observées et décrites sur des furets inoculés avec le virus de l'hépatite contagieuse.

Nous avons d'ailleurs déjà souligné que la distinction d'entre ces deux genres d'infection était pratiquement impossible sur le cadavre du furet.

Sur quelques sujets, nous avons noté une légère hyperkératose des coussinets plantaires. La truffe toujours sèche et chaude est souvent lésée : une observation minutieuse révèle en général un ravinement profond des dépressions normales conférant à l'organe un aspect singulier de chou-fleur verruqueux.

Ces constatations sont conformes à celle faites dès 1936 par le Professeur P. Goret et d'autre part à celles faites en 1947 concernant en particulier les symptômes, les lésions et l'irrégularité de la durée d'évolution de la Maladie de Carré transmise du chien au furet.

II. — TENTATIVES D'IDENTIFICATION DU VIRUS

A) Essais de passages sur le lapin.

Les souches de virus isolées à partir des chiens qui nous ont été présentées, dont nous venons de préciser le caractère pathogène pour

PASSAGES	VOIE (1) D'INO- CULATION	MATÉRIEL D'INOCULATION	DATE DU PASSAGE	DATE DE LA MORT	SYMPTOMES ET LÉSIONS	DURÉE L'ÉVO- LUTION	OBSERVATION
1	S.C.	Moelle et cerveau chien (1) H P D clinique typique	9-3-50	16-3-50	Sujet sale, diar- rhée, splénoméga- lie considérable, congestion hépatiq congestion hépatique	7 jrs	Signes équivoques: maladie à virus Carré fixe ou à virus hépatite contagieuse
2	S.C.	rate, cerveau	16-3-50	30-3-50	id.	14 jrs	id.
3	S.C.	id.	30-3-50	14-4-50	id.	15 jrs	
4	S.C.	id.	14-4-50	24-4-50	id.	10 jrs	
5	S.C.	id.	24-4-50	7-5-50 (1)	id.	13 jrs	

VII. — Virus Chien HP 5 b

1	I.P.	Moelle et cerveau chien (2) H P D clinique typique	9-3-50	22-3-50	id. que le précédent	13 jrs	
2	S.C.	rate, cerveau	22-3-50	3-4-50		12 jrs	
3	S.C.	id.	3-4-50	19-4-50		16 jrs	
4	S.C.	id.	19-4-50	2-5-50 (3)		13 jrs	

(1) S.C. = Voie sous-cutanée I.C. = Voie intracervicale. T.P. = Voie intra-péritonéale.

(2) HPI et HPIB : deux virus issus du même chien. Mode d'inoculation ou furet, différent.

HP 5 et HP 5 5B : idem que le précédent.

(3) Depuis cette date les passages se poursuivent régulièrement.

le furet, ont été au cours des mêmes expériences passées sur le lapin. Leur adaptation plus ou moins aisée à cette espèce et les résultats obtenus nous ont conduits à distinguer parmi ces virus deux groupes distincts :

1° — La souche H.P.IV.

Nous l'avons déjà mentionnée dans notre première partie relative aux expériences d'isolement de souches canines sur le lapin.

Nous avons vu, dans ce paragraphe, que les résultats obtenus avaient été en tous points similaires à ceux auxquels nous sommes parvenus

au cours des expériences d'isolement sur lapin de la souche *Carré typique*, (Chien V), et de la souche *Carré fixée* sur le furet.

Il ne semble donc pas nécessaire d'insister davantage sur l'étroite parenté antigénique de cette souche H.P.IV avec la souche *Carré typique*.

Indiquons seulement que la souche *H.P.IV* doit la place que nous lui réservons ici aux symptômes de Hard Pad observés sur le chien qui lui a servi de point de départ.

Les expériences d'immunité croisées consignées dans le tableau récapitulatif inséré dans la Première Partie viennent encore confirmer les faits exposés ci-dessus et classent cette souche dans le groupe des virus H.P. typiques.

2° — *Autres souches.*

Elles proviennent toutes de chiens atteints de Hard Pad caractéristique avec lésions plantaires et nasales très nettes et elles comprennent :

H.P. 1 a
H.P. 1 b
H.P. 3
H.P. 55 b

Ces souches passées sur furet n'ont donné chez le lapin aucune élévation thermique durable et transmissible par passage en série.

B) *Expériences d'immunité croisée.*

Les résultats obtenus avec les souches H.P. 1 a, 1 b, 3, et 5 a étant profondément différents de ceux obtenus avec les souches précédemment étudiées, il était intéressant de connaître les suites d'une inoculation de Virus *Carré typique*, souche lapinisée, sur les animaux ayant supporté sans élévation thermique l'injection des virus H.P.

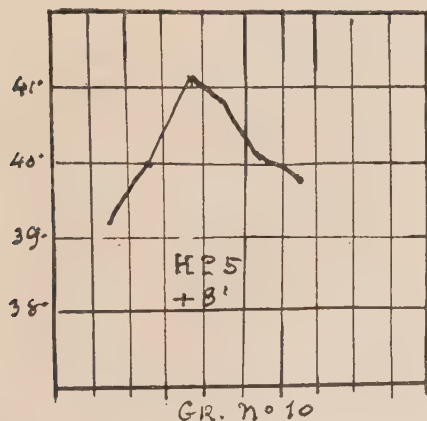
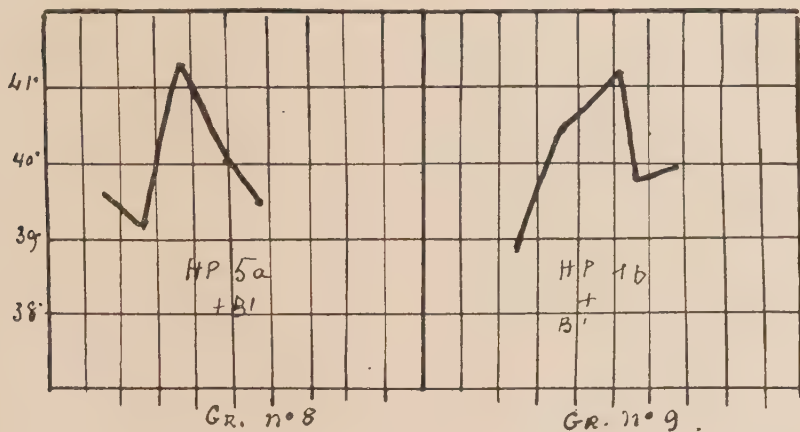
Cette expérience tentée sur dix-huit lapins hyperimmunisés par plusieurs injections des souches 1 a, 1 b, 3 et 5 b a donné des résultats remarquables par leur similitude.

Les 18 animaux d'expérience ont accusé après l'inoculation d'une dose moyenne de Virus *Carré lapinisé*, souche B' (1cc, par voie intrapéritonéale) une élévation thermique rapide et importante.

Ils ont tous atteint une température supérieure à 41° entre le 2ème et le 3ème jour suivant la piqûre.

Un tiers des animaux, soit six au total ont succombé au moment de leur acmé thermique qui atteint 42° chez l'un d'eux.

Nous donnons ci-après, pour chacune des souches étudiées, une courbe type de la réaction observée :



Les réactions thermiques enregistrées lors des épreuves effectuées avec le virus Carré, souche B', et consignées au graphique ci-dessus montrent bien que les lapins ne possédaient aucune immunité.

Mais il est vraisemblable d'admettre que l'immunité n'a pu s'installer en l'absence de toute réaction du lapin aux inoculations de virus adapté au furet.

TROISIÈME PARTIE

LE VIRUS DE L'HEPATITE CONTAGIEUSE

DEFINITION — CONCEPTIONS ACTUELLES

I. — ESSAIS DE TRANSMISSION AU LAPIN

A) *Souches furets.*

- 1°) Essais tentés avec la souche Rubarth
- 2°) Essais tentés avec la souche Florent
- 3°) Essais tentés avec la souche Fromm (F.E.)

B) *Souches chiens.*

II. — EXPERIENCES D'IMMUNITE CROISEE

CONCLUSIONS

LE VIRUS DE L'HÉPATITE CONTAGIEUSE

DEFINITION

L'Hépatite contagieuse isolée par Rubarth, en 1947, à Stockholm, identifiée depuis à la « Fox-Encéphalitis » de Green, est une maladie virulente, contagieuse, inoculable, sévissant chez le chien et quelques carnivores sauvages, tels que le renard et le coyotte.

Elle est caractérisée :

Cliniquement par un syndrome entéro-hépatique à évolution aigüe dans la plupart des cas, accompagné de troubles nerveux divers ;

Anatomiquement par des lésions siégeant particulièrement sur le foie et le névraxe ;

Histologiquement par des inclusions intra-nucléaires spécifiques au niveau des cellules hépatiques et réticulo-endothéliales.

CONCEPTIONS ACTUELLES

Green considérait que le Virus, agent de l'Hépatite contagieuse, était incapable d'infecter le furet.

Cependant, Goret, Joubert et Buffet ont montré que le furet pouvait, grâce à certains artifices de laboratoire, se montrer sensible à la maladie.

Le procédé consiste à employer simultanément, lors des premières inoculations au furet, les deux voies : intra-cérébrale et intra-péritonéale.

L'espect clinique de la maladie provoquée expérimentalement chez le furet a été décrit. Le virus adapté au furet peut se montrer pathogène pour le chien.

On peut provoquer chez le chien, à l'aide de ce virus, une infection

dont l'évolution et les lésions *macroscopiques* reproduisent exactement l'hépatite naturelle et expérimentale.

Goret, Lucam, Joubert, Flachet et Ott, puis Ott, (Thèse Vétér. 1951) prouvent la réalité de la transmission au furet par le retour au chien, même après de nombreux passages sur furet, d'une maladie typique, avec inclusions caractéristiques, à la suite de l'inoculation du virus furet.

Une expérience restait encore à faire pour savoir si le lapin pouvait se montrer sensible au virus de l'Hépatite contagieuse comme il l'était au virus de Carré.

Dans ce but, nous avons appliqué ici les mêmes procédés employés avec succès au cours des précédentes expériences.

I — Essais de transmission au lapin.

Buffet avait déjà signalé que le lapin pourrait se montrer sensible au Virus de l'Hépatite contagieuse.

Nous avons repris cette hypothèse en utilisant concurremment plusieurs souches provenant soit de furets, soit de chiots.

Nous envisagerons ici, successivement, les expériences tentées avec les différentes souches à notre disposition.

A) *Souches furets.*

1°) ESSAIS TENTES AVEC LA SOUCHE RUBARTH.

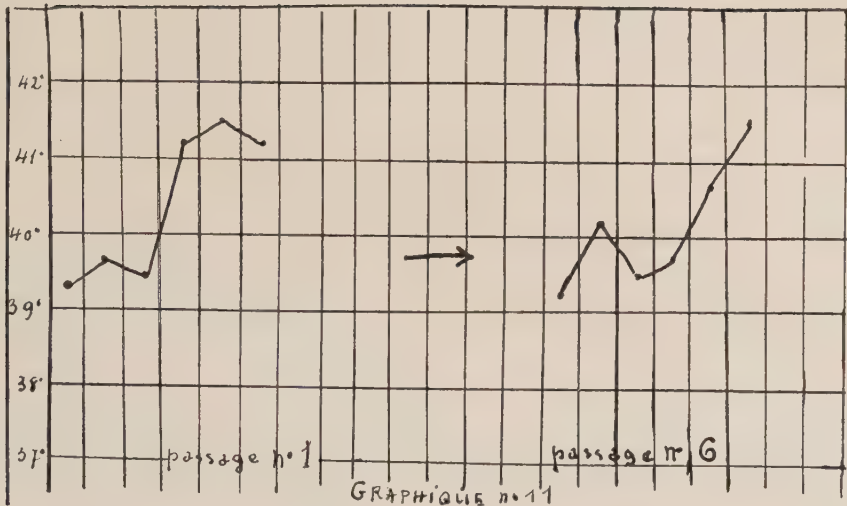
Les lapins inoculés par voie intrapéritonéale, avec de fortes doses de broyats d'organes virulents prélevés sur des furets malades au laboratoire, ont d'abord accusé, dans un délai moyen de 5 jours, une élévation thermique atteignant dans la majorité des cas 41° C. et dépassant même cette température.

Nous donnons ci-dessous, avec les passages N° 1 et N° 6, RUBARTH (furet sur lapin) deux courbes typiques des résultats obtenus.

Ces résultats ne devaient cependant pas se maintenir au cours de la suite des passages.

A partir du 7ème passage, en effet, malgré des inoculations faites en double et triple exemplaire, les courbes thermiques cessent d'accuser une pointe ; si bien que la souche lapinisée a dû être considérée comme perdue après une série de passages infructueux.

Les expériences thermiques observées au début de l'expérience



appellent cependant l'attention et révèlent chez le lapin une certaine sensibilité.

Des expériences ultérieures que nous n'avons pas pu entreprendre faute de temps — vu l'époque avancée de l'année — et aussi faute de moyens, démontreront la nature exacte de cette sensibilité.

2°) ESSAIS TENTES AVEC LA SOUCHE FLORENT.

Ces essais n'ont donné de réaction positive chez le lapin qu'au cours des trois premiers passages.

Nous nous sommes heurtés ensuite aux mêmes difficultés que dans le cas précédent.

Les lapins inoculés avec des organes virulents de furets ont donné, lors des premiers passages, une forte réaction thermique accompagnée de lésions de splénomégalie et de congestion hépatique intenses.

Ces expériences recommencées à plusieurs reprises, à cause des conditions défavorables et en particulier à cause d'une Pasteurellose tenace sévissant dans notre élevage, ne nous ont cependant pas permis de dépasser le 3ème passage.

3°) ESSAIS TENTÉS A PARTIR DE LA SOUCHE FROMM.

Des difficultés similaires ont été rencontrées au cours des expériences que nous avons tentées avec la souche F.-E. Fromm.

Dans ces différents groupes d'expériences, il semble que ce soit la souche *Rubarth* qui ait donné les résultats les plus satisfaisants.

Les belles réactions enregistrées lors des premiers passages sont significatives et nous pensons que seules les très mauvaises conditions matérielles dans lesquelles nous avons dû effectuer cette série d'expériences sont responsables de l'échec partiel que nous avons subi.

Réalisées dans de meilleures conditions, ces expériences devraient aboutir.

B) Souches Chiens.

Nous avons également tenté d'isoler sur le lapin les souches F.-E. Fromm, transmises par Goret, Lucam, Joubert et Ott à de jeunes chiens, à partir de furets infestés.

Ces essais nous ont donné des résultats semblables à ceux rapportés plus haut avec réactions positives au premier passage, ne donnant par la suite aucun clocher thermique au cours des passages. Il semble cependant que dans ce cas aussi les conditions matérielles défavorables aient lourdement compromis le résultat.

II. — Expériences d'immunité croisée.

Les expériences précédentes ont laissé entre nos mains un certain nombre d'animaux ayant reçu de fortes doses de virus, en particulier des lapins chargés avec du virus « *Rubarth-furet* ». Ces animaux étaient par conséquent prêts à recevoir une injection de contrôle avec les souches Carré isolées au laboratoire.

Ces expériences effectuées en collaboration avec A. Buffet ont donné lieu déjà à un compte rendu que nous reproduisons ici.

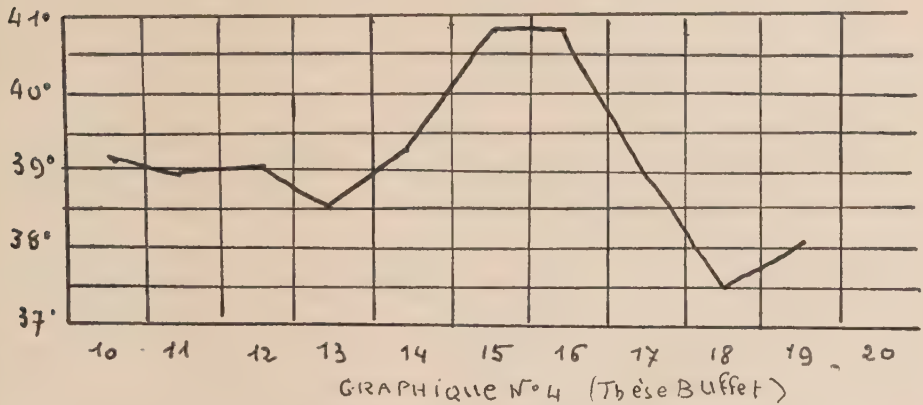
Les lapins immunisés sont repris le 11 Mai, soit environ trois semaines après leur inoculation et éprouvés avec les différents virus appartenant au groupe « Maladie de Carré », isolés au laboratoire et qui ont fait l'objet des deux premières parties de la présente étude.

Le sujet N° 1 reçoit du virus Carré authentique lapinisé ;

Le sujet N° 2 reçoit du virus « Chien 5 » lapinisé que nous avons dans notre première partie homologué au Virus Carré typique ;

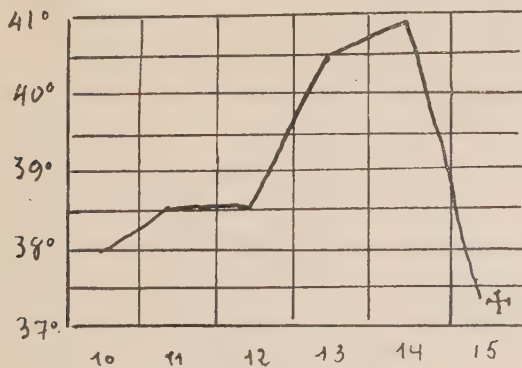
Le sujet N° 3 reçoit du Virus H.P. 4 lapinisé que nous avons aussi rattaché au groupe des virus Carré typiques, dans notre 2ème partie.

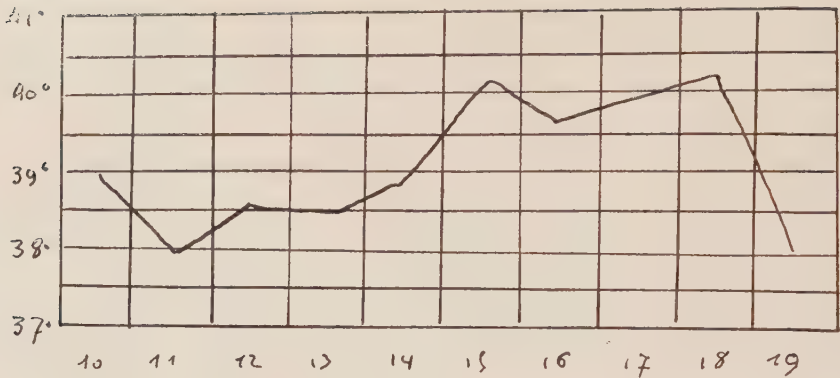
Tous reçoivent le Virus par voie intra-péritonéale. Les résultats sont consignés dans les courbes de température suivantes :



Tous les sujets ont présenté une forte hyperthermie en clocher dont le sommet se situe aux environs du 6ème jour.

L'un d'eux, le N° 2, est mort après avoir atteint une température de 40° 8.





GRAPHIQUE N° 6 (Thèse BUFFET)

Le sujet N° 1 bien qu'ayant résisté à l'inoculation a cependant été abattu et n'a pas mangé durant quelques jours.

Les sujets n'ont donc pas été protégés par l'inoculation du Virus de l'Hépatite adapté au Furet.

Il semble là aussi que le manque de réaction des lapins à la première injection motive l'absence de l'immunité chez ces animaux. On conçoit cependant qu'il pourrait s'agir ici d'un virus différent du point de vue antigénique du Virus Carré fixe.

Seul l'isolement d'une souche d'hépatite contagieuse lapinisée, suivi de tests d'immunité croisée exécutés sur le lapin pourra apporter une réponse définitive et une solution aux travaux de recherches qui se poursuivent depuis plusieurs années déjà.

CONCLUSIONS

A la lumière de cette expérimentation sur les virus du complexe « Maladie de Carré » entreprise pour la première fois en utilisant le lapin comme animal de laboratoire, nous pouvons conclure :

1°. — Que le lapin peut être obtenu comme animal expérimentalement sensible au virus de Carré classique ;

2°. — Qu'il est également sensible au virus de la Hard Pad Disease identifié, comme il a été démontré, à une variante pathogène et non antigène du virus de Carré type ;

3°. — Qu'il se révèle également sensible dans certaines conditions au virus de l'hépatite contagieuse du chien ;

Le passage en série d'une souche d'hépatite contagieuse sur le lapin permettra par les épreuves d'immunité croisée de fixer exactement la disparité ou les rapports antigéniques qui existent entre les deux virus ; ces rapports étant à l'heure actuelle encore imprécisés chez le furet.

Vu :

LE DIRECTEUR DE L'ÉCOLE
VÉTÉRINAIRE DE LYON
M. JUNG

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
M. SEDALLIAN

LE DOYEN DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE LYON
M. A.-H. HERMANN

LE PROFESSEUR
DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE
M. GORET

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 27 Mars 1952

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :
M. André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- L. A. MARTIN. — Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France 1950, 23, 291.
- L.-A. MARTIN, P. GORET, L. JOUBERT, A. BRION, L. TOUCAS. — Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France 1950, 23, 299.
- P. GORET, L. JOUBERT, A. BUFFET. — Bulletin de l'Académie de France 1950, 23, 305.
- P. GORET, LUCAM, L. JOUBERT, FLACHAT, et OTT. — Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France 1951, 24, 231 et Revue Médicale Vétérinaire 1951, 102, 529.
- A. OTT. — Thèse Doctorat Vétérinaire, Lyon 1951.
- A. BUFFET. — Thèse Doctorat Vétérinaire, Lyon 1951.

TABLE DES MATIERES

	Page
I — Introduction	7
II — Première Partie	
Le virus de Carré	
1) Transmission au lapin du virus de Carré.	13
Etude du virus lapinisé.	24
III — Deuxième Partie	
Le Virus de la Hard Pad Disease	
1) Caractère pathogène du Virus H.D.P. pour le furet	35
2) Tentatives d'identification du Virus.	38
IV — Troisième Partie	
Le Virus de l'Hépatite contagieuse	
1) Essais de transmission au lapin	46
Expériences d'immunité croisée	48
V — Conclusions	51
VI — Bibliographie.	53
VII — Table des matières.	55

